



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

**FACTORES NEUROBIOLÓGICOS
DEL TRASTORNO DE PERSONALIDAD
LÍMITE**

Presentado por:

Ana Claudia Alda Heredia.

Dirigido por:

Araceli Puigcerver Martínez

Curso académico 2014-2015

INDICE

Resumen y palabras claves	3
1. Introducción.....	4
2. Desarrollo	5
2.1. Genética	5
2.2. Neuroanatomía.....	7
2.2.1. Neuroanatomía estructural	7
2.2.2. Neuroanatomía funcional	10
2.3. Neuroendocrinología.....	15
2.4. Neuroquímica.....	18
3. Conclusiones.....	21
6. Referencias bibliográficas	24

RESUMEN

El trastorno de personalidad límite (TPL) es una alteración de la personalidad considerada de las más graves. Se caracteriza por presentar síntomas muy heterogéneos y diversos, aunque los que suelen predominar en el cuadro clínico son la impulsividad, la falta de regulación emocional e inestabilidad en las relaciones interpersonales. A ello se le suma la alta comorbilidad que presenta con otras alteraciones psicológicas. Algunos de estos síntomas son potencialmente dañinos para el paciente, ya que realizan actos autolíticos o parasuicidas, así como presentan alta impulsividad en ciertas conductas como son el sexo o las drogas que pueden llevar a poner en riesgo su vida. Su curso no es estable, a pesar de tratarse de un trastorno de personalidad. La etiología no está clara, pero todo apunta a una interacción entre factores biológicos y acontecimientos vitales estresantes, sobre todo en la infancia. En este escrito, presentamos datos sobre los factores neurobiológicos del TPL recogidos en la bibliografía. A pesar de los escasos estudios existentes, los autores determinan la existencia de una red frontolímbica disfuncional, en la que la corteza prefrontal y la amígdala juegan un papel muy importante en la expresión de los síntomas.

Palabras claves: trastorno de personalidad límite, genética, neuroanatomía, neuroquímica, neuroendocrinología.

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno de personalidad límite es una anomalía de la personalidad grave y compleja. Es extremadamente heterogénea, pues existen 256 combinaciones diferentes de síntomas que pueden conducir a un diagnóstico de TPL utilizando los criterios diagnósticos del DSM-5 (Ellis, Abrams, y Abrams, 2008). La patogénesis de esta condición psiquiátrica implica interacciones complejas entre genética, factores neurobiológicos y elementos ambientales, dando como resultado síntomas centrales tales como la falta de regulación emocional, impulsividad, agresión, disfunciones cognitivas y estados disociativos (Dell’Osso et al., 2010). Además, suelen presentar un patrón de inestabilidad en las relaciones interpersonales, de la autoimagen y de los afectos. Este comportamiento se presenta desde la adolescencia o principio de la edad adulta, aunque pueden presentarse algunos síntomas durante la infancia (Zelkowitz, 2001; Zanarini, 2001), y afecta a varios ámbitos de su vida, lo que conlleva un importante deterioro en la vida del individuo (APA, 2014). Según Torgersen y cols. (2001), el diagnóstico de trastorno de personalidad límite suele darse antes de los 40 años.

Respecto a la epidemiología, presenta una prevalencia del 1% al 2% en la población general (Torgersen et al., 2001; Gabbard et al., 2003; Molina et al., 2003) y del 11% al 20% en la población clínica psiquiátrica (Franco et al., 2003). Es más frecuente en mujeres que en varones, concretamente, en un ratio de 3:1 (Gabbard et al., 2003). También tiene más prevalencia en jóvenes y personas adultas separadas/divorciadas/viudas y en aquellos con menos ingresos y un nivel educativo bajo (Dell’Osso et al., 2010). Entre las personas diagnosticadas desde la adolescencia hasta la mediana edad, un 70% habrá cometido algún intento de suicidio y un 50% lo repetirá incluso varias veces a lo largo de su vida, y entre un 8% y un 10% lo consumará (Álvarez, 2008). Esto quiere decir que se trata de un trastorno que necesita especial atención, debido la dificultad y peligrosidad de sus síntomas. Por otro lado, es una población con un alto consumo sanitario, de tal forma que representa el 10% de las personas que visitan los centros de salud mental y el 20% de los pacientes psiquiátricos ingresados (Álvarez, 2008).

En cuanto a la sintomatología del trastorno de la personalidad límite, cabe destacar que es heterogénea y que afectan al área emocional, interpersonal, conductual y cognitiva de la persona. Los síntomas son (APA, 2014) esfuerzos desesperados para

evitar un abandono real o imaginario, relaciones interpersonales inestables e intensas, alteración de la identidad: autoimagen y sentido del yo, impulsividad, inestabilidad afectiva, sensación crónica de vacío, dificultad para controlar la ira, ideas paranoides transitorias y síntomas disociativos. Además, suelen presentarse comportamientos autolíticos y suicidas. Estos comportamientos autolíticos, a diferencia de los suicidas, no tienen como objetivo dejar de vivir, a pesar de que pueden poner en riesgo sus vidas. Lo que persiguen con ello es disminuir el dolor emocional, una ayuda para regular sus emociones, para castigarse o para expresar lo que siente, de forma que no lo viven como perjudiciales. Junto estos síntomas, presenta un alto índice de comorbilidad con otras anomalías psiquiátricas como la ansiedad, alteraciones del estado de ánimo, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación (Grant et al., 2008), que hacen del TPL un trastorno aún más complejo.

En cuanto su etiopatogenia, el estrés en la infancia se considera un factor de riesgo muy importante para el desarrollo posterior de esta alteración psicológica. Diversas formas de disfunción familiar y violencia intra-familiar, alteraciones particulares en la comunicación madre-hijo o el abuso sexual son ejemplos de acontecimientos psicosociales que conforman dicha vulnerabilidad (Feldman et al., 1995; MacLean et al., 2003; Battle et al., 2004; Lyons-Ruth et al., 2005). Sin embargo, la etiología de este trastorno responde a la interacción entre factores de carácter tanto biológico como ambiental. Así, además de los elementos ambientales comentados anteriormente, existen múltiples influencias de origen biológico que determinan la aparición de esta condición psiquiátrica. A continuación, se exponen los factores neurobiológicos más importantes recogidos en la bibliografía.

2. DESARROLLO

2.1. GENÉTICA

Desde el principio de la investigación sobre los trastornos mentales, la genética ha tenido un peso muy importante debido a la hipótesis diátesis-estrés. Según esta, los trastornos mentales son el resultado de factores genéticos y ambientales. En el trastorno de personalidad límite, también se ha seguido esta hipótesis y, por ende, esta línea de investigación. Así, se ha demostrado una heredabilidad de un 35% en casos de gemelos monocigóticos y de un 7% en caso de dizigóticos (Torgensen et al., 2000).

Los genes relacionados con la serotonina parecen tener una gran implicación en este trastorno. Todos los datos sugieren que una función serotoninérgica anormal está en la base de los síntomas de agresión impulsiva y, cuya actividad deficiente, podría estar asociada a riesgos genéticos, aunque su naturaleza molecular precisa no está aún clara (Leichsenring et al., 2011). En esta línea, se ha mostrado la existencia de una relación entre una sensibilidad serotoninérgica reducida y la agresión impulsiva (Coccaro et al., 2005). Además, algunos genes podrían estar relacionados con los cambios patológicos que implican el sistema serotoninérgico (New et al., 2008).

El polimorfismo funcional de la región promotora del transportador de serotonina (PPTS) influye en la modulación del efecto de estresores vitales en la infancia. Así pues, aquellos pacientes expuestos a estresores vitales en su infancia y que portaban uno o dos alelos cortos del PPTS, vieron aumentando significativamente el riesgo de sufrir un trastorno depresivo, de ansiedad, impulsividad o suicidio durante su vida (Caspi et al., 2003; Kendler et al., 2005). Según un estudio de Steiger y cols. (2005), más del 60% de sujetos con TPL poseían al menos una copia del alelo corto del PPTS. Sin embargo, no todos los sujetos con alelo corto tenían un diagnóstico de TPL. Ni (2006) encontró una relación entre el haplotipo que contiene alelo corto en el gen transportador de la serotonina y el desarrollo del TPL, mientras que Pascual (2008) no encontró esta relación. Por su parte, Lyons-Ruth y cols. (2007) propusieron una relación entre este alelo corto y los trastornos límite y antisocial, indicando que, jóvenes adultos con un nivel socioeconómico bajo que portaban el alelo corto del PPTS, podrían ser particularmente vulnerables a desarrollar el trastorno de personalidad límite o antisocial.

El gen triptófano hidroxilasa (TPH) también ha sido objeto de estudio, debido a que codifica la primera enzima de la biosíntesis de la serotonina y a que, además, se relaciona con conductas suicidas y con la agresión impulsiva. TPH-1 y TPH-2 son las dos isoformas conocidas del gen. Los pacientes de TPL presentan una mayor frecuencia de dos de los ocho poliformismos en TPH-2 que los sujetos controles (Ni, 2009). De esta forma se abre otra nueva área de investigación hacia el estudio de este gen y su influencia en el trastorno.

Por otra parte, el transportador de dopamina ha sido otro de los objetivos de investigación sobre la genética en el trastorno de personalidad límite. Así, Joyce y cols. (2006) encontraron una asociación significativa entre un polimorfismo del transportador

de dopamina y la presencia de comorbilidad en TPL en una muestra de pacientes con trastorno depresivo mayor.

A pesar de todos los datos expuestos, cabe destacar la existencia compleja genética e interacciones gen-ambiente que hacen éstos inconsistentes y, por tanto, es necesario seguir investigando por esta línea (New et al., 2008). En conclusión, los pacientes con TPL pueden haber nacido con una vulnerabilidad genética que se observe en sistemas cerebrales deficientes en la regulación de impulsos y de la afectividad explicando la vulnerabilidad biológica para el desarrollo de dicho trastorno (Pally, 2002).

2.2. NEUROANATOMÍA

El trastorno de personalidad límite, al ser un trastorno tan complejo en síntomas y manifestaciones conductuales, implica muchas regiones cerebrales sobre las cuales se han realizado estudios tanto de neuroimagen estructural como funcional. Las más estudiadas por su implicación en el procesamiento emocional e impulsividad han sido el lóbulo frontal, la amígdala y el giro cingulado, entre otras.

2.2.1. NEUROANATOMÍA ESTRUCTURAL

El lóbulo frontal de los pacientes con TPL tiene un volumen significativamente reducido, concretamente en un 6.2% (Lyyo et al., 1998). Esta anomalía estructural explicaría los síntomas impulsivos y anomalías cognitivas, ya que son funciones específicas de esta región. Sin embargo, un estudio más reciente de Hazlett y cols. (2005) no encontró esta reducción volumétrica. En etapas tempranas del TPL, se encuentran reducciones del volumen de la sustancia gris en la corteza dorsolateral y orbitofrontal derecha e izquierda, esta última en un 24% (Tebartz van Elst et al., 2003; Chanen et al., 2008; Brunner et al., 2010). En cuanto a otras zonas de la corteza, la corteza parietal derecha tiene un volumen reducido (Irle et al., 2005; Zetsche et al., 2007). Además, se ha comprobado que existe relación entre tamaños anormales de la corteza parietal superior y síntomas disociativos en los pacientes (Irle et al., 2007).

Respecto a la amígdala, se ha demostrado que presenta un volumen bilateral reducido (Driessen, 2000; Schmahl et al., 2003b; Tebartz van Elst et al., 2003; Irle et al., 2005; Tebartz van Elst et al., 2007; Soloff et al., 2008; Weniger et al., 2009; Nunes et al., 2009). Driessen (2000) señala que podría ser un 16% más pequeña en mujeres con TPL y con un trauma prematuro, sugiriendo que las experiencias traumáticas pueden conllevar este cambio neuroanatómico. Sin embargo, Chanen y cols. (2008) no encontraron

cambios morfológicos en la amígdala tras la primera aparición de síntomas en la adolescencia. Por su parte, Minzenberg y cols. (2008) encontraron que la sustancia gris tiene una mayor concentración en la amígdala derecha y una menor concentración en la región subgenual izquierda, áreas involucradas directamente en la respuesta y regulación de los estados afectivos.

En cuanto al giro cingulado, la sustancia gris está disminuida en el giro cingulado posterior y en el giro cingulado anterior (Brambilla et al., 2004; Hazlett et al., 2005; Minzenberg et al., 2007). Además, según Tebartz van Elst y cols. (2003), la corteza cingulada anterior derecha tiene un volumen reducido en un 26%.

El hipocampo también presenta anomalías volumétricas. Los estudios han demostrado que los pacientes con TPL presentan un volumen bilateralmente reducido (Schmahl et al, 2003b; Tebartz van Elst et al, 2003; Brambilla, 2004; Irle et al., 2005; Zetzsche et al., 2006, Zetzsche et al., 2007; Soloff et al., 2008; Schmal et al, 2009; Weniger et al., 2009; Nunes et al., 2009). La media del volumen hipocampal se correlaciona negativamente con la duración del abuso en la infancia, hecho que parece ser muy frecuente en la historia de los pacientes (Driessen, 2000). Actualmente existe un debate sobre si esta reducción se debe a una elevada actividad de los sistemas neurobiológicos relacionados con el estrés, como el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, o si está determinado genéticamente.

En lo que respecta a la hipófisis, su volumen en adolescentes con una primera presentación del trastorno tiene una correlación con el número de actos parasuicidas (Jovev et al., 2008). Los autores informan existe una correlación positiva entre el volumen de esta estructura y el grado de la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Se basan en los datos existentes sobre la psicosis, según los cuales el volumen de la hipófisis parece estar relacionado de forma positiva con la activación de esta área (Gilbertson, 2002). Sin embargo, Garner y cols. (2007) encuentran la hipófisis reducida. Es importante señalar que esta reducción volumétrica de la hipófisis no es específica del TPL, ya que se ha demostrado que en el trastorno de estrés postraumático y en el trastorno depresivo mayor, especialmente con historia de trauma infantil, también se da esta característica anatómica (Garner et al., 2007).

Relacionado con áreas mencionadas anteriormente, Brambilla y cols. (2004) no encontraron diferencias significativas en el caudado, amígdala, lóbulo temporal, corteza prefrontal dorsolateral y volumen cerebral total en pacientes con el trastorno de perso-

nalidad límite. La disminución volumétrica del hipocampo sí fue confirmada en este estudio. Además, observaron un incremento del volumen del putamen, resultado que no había sido informado hasta la fecha.

En la Tabla 1 se recogen los datos expuestos en este apartado.

<i>Región</i>	<i>Resultados</i>	<i>Referencias</i>
Lóbulo frontal	Volumen reducido	Lyoo et al., 1998.
	No reducción volumétrica	Hazlett et al., 2005.
Corteza dorsolateral y orbitofrontal	Volumen reducido	Tebartz van Elst et al., 2003.
		Brambilla, 2004. Chanen et al., 2008. Brunner et al., 2010.
Corteza parietal derecha	Volumen reducido	Irle et al., 2005.
		Zetsche et al., 2006.
Amígdala	Volumen bilateral reducido	Driessen, 2000.
		Schmahl et al., 2003b.
		Tebartz van Elst et al., 2003.
		Irle et al., 2005.
		Tebartz van Elst et al., 2007.
Región subgenual izquierda	Volumen derecho aumentado	Soloff et al., 2008.
		Weniger et al., 2009.
		Nunes et al., 2009.
Giro cingulado anterior y posterior	Volumen reducido	Chanen et al., 2008.
		Minzenberg et al., 2008.
Hipocampo	Volumen bilateral reducido	Minzenberg et al., 2008.
		Brambilla et al., 2004.
Hipófisis	Volumen aumentado	Hazlett et al., 2005.
		Minzenberg et al., 2007.
Hipófisis	Volumen reducido	Tebartz van Elst et al., 2003.
		Schmahl et al., 2003b.
Hipófisis	Volumen aumentado	Tebartz van Elst et al., 2003.
		Brambilla, 2004.
Hipófisis	Volumen reducido	Irle et al., 2005.
		Zetsche et al., 2006.
Hipófisis	Volumen aumentado	Zetsche et al., 2007.
		Soloff et al., 2008.
Hipófisis	Volumen reducido	Schmal et al., 2009.
		Weniger et al., 2009.
Hipófisis	Volumen aumentado	Nunes et al., 2009.
		Jovev et al., 2008
Hipófisis	Volumen reducido	Gilbertson, 2002
		Garner et al., 2007

Tabla 1. Neuroanatomía estructural.

2.2.2. NEUROANATOMÍA FUNCIONAL

En el estudio de la neuroanatomía funcional, es frecuente el uso de distintos paradigmas para observar la activación de las áreas de interés. A continuación se exponen los distintos paradigmas usados y los datos obtenidos:

- *Inhibición conductual.* Este paradigma es interesante en el trastorno de personalidad límite. Permite estudiar uno de sus síntomas principales, la impulsividad, debido a que el paciente debe evitar la realización de una conducta en cuestión. Ante tareas go/no go, donde deben inhibir la respuesta ante un estímulo concreto y responder ante otro, los pacientes presentan una activación bilateral del giro frontal superior, medio e inferior, incluyendo la corteza cingulada anterior; mientras que los sujetos controles mostraban una activación principalmente de la corteza orbitofrontal izquierda y corteza dorso-lateral derecha (Juengling et al., 2003; Völlm et al., 2004). Silbersweig y cols. (2007) observaron una disminución de la actividad en la corteza orbitofrontal y cingulada subgenual en comparación con la muestra control, áreas cerebrales relacionadas con la regulación de emociones y la inhibición de regiones límbicas, incluyendo la amígdala.
- *Inducción de miedo.* En este caso, aporta información sobre la falta de regulación emocional. Este paradigma consiste en inducir la emoción de miedo, de forma que podemos ver qué respuesta tiene los pacientes. Exhiben cambios en la actividad frontolímbica en el procesamiento de estímulos de miedo, con una respuesta exagerada de la amígdala respecto al grupo control, y una modulación anormal de emociones de la actividad de la corteza cingulada anterior, cuya actividad está disminuida en comparación con los sujetos controles (Minzenberg, et al. 2007, Koenigsberg et al., 2009).
- *Exposición a imágenes aversivas.* En este paradigma también es posible estudiar la falta de regulación emocional que presentan los pacientes. El paciente debe observar una serie de imágenes de contenidos desagradables que le resultan aversivos. Se observa una sobre-activación en áreas medial e ínfero-lateral de la corteza frontal (Juengling et al., 2003) y un incremento de la activación amigdalina en comparación con la muestra control (Herpertz et al., 2001; Koenigsberg et al., 2009). Herpertz y cols. (2001) encontraron un aumento del grado de activación en estructuras límbicas y paralímbicas en respuesta a imágenes aversivas y una modulación prefrontal anormal, mostrando que los pacientes con TPL ex-

perimentan una respuesta emocional exagerada incluso a estímulos leves. En este contexto, también es habitual exponerlos a imágenes de distintas expresiones faciales. La activación de la corteza frontal y de la amígdala comentada anteriormente respecto a imágenes aversivas, también se observa ante expresiones faciales (Juengling et al., 2003; Herpertz et al., 2001; Koenigsberg et al., 2009). Donegan y cols. (2003) analizaron los efectos de las expresiones emocionales faciales en estos pacientes y observaron la presencia de una hiperreactividad amigdalina respecto al grupo control, probablemente responsable de la hipervigilancia, la falta de regulación emocional y las relaciones interpersonales problemáticas. Además, Koenigsberg y cols. (2009) observaron que los pacientes activaban el giro fusiforme, cuya función se relaciona con el procesamiento de caras, en comparación con los sujetos controles.

- *Provocación de agresión.* En este contexto, podemos observar el control de impulsos que tiene el paciente. Los datos señalan que activan más la corteza orbital, mientras que los sujetos controles activan zonas de la corteza prefrontal más asociada al control emocional (Juengling et al., 2003).
- *Recuerdos autobiográficos.* El estudio de la memoria autobiográfica es importante debido a que se ha demostrado que el TPL es una anomalía muy influenciada por las experiencias infantiles estresantes. Por tanto, se le pide al sujeto que recuerde alguna de estas experiencias y se registra su actividad cerebral. Schmal y cols. (2003a) realizaron una investigación donde mujeres con y sin TPL, pero todas con historia de abuso sexual en la infancia, escuchaban guiones de abandono mientras medían su actividad cerebral. Las mujeres con TPL presentaban una mayor actividad en el cuneus derecho (área de Brodman 19) y en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral en comparación a las mujeres sin TPL. Además, presentaban una reducción de la actividad del giro cingulado derecho respecto a los sujetos sin TPL. Schmal y cols. (2004) volvieron a realizar otro estudio cuyo procedimiento era similar. Mujeres con y sin TPL, pero todas con abuso físico o sexual en la infancia, escuchaban guiones que describían eventos traumáticos de abusos, mientras medían su actividad cerebral. Se observó que, en las mujeres sin TPL, estaba aumentada la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral derecha y disminuida la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Además, mostraron una hiperactividad de la corteza cingulada anterior derecha y de la corteza orbitofrontal izquierda. Por su parte, las mujeres

con TPL no lograron activar circunvolución cingulada anterior y la corteza orbitofrontal. Asimismo, no se observaron cambios en el flujo sanguíneo en la circunvolución prefrontal dorsolateral. Esta disfunción de la corteza dorsolateral y la prefrontal medial, incluyendo cingulada anterior, parece estar relacionada con el recuerdo de eventos traumáticos en mujeres con TLP. Estas regiones cerebrales podrían mediar síntomas relacionados con el trauma, como la disociación o la inestabilidad afectiva. Por su parte, Beblo y cols. (2006) encontraron que, ante el recuerdo de información autobiográfica negativa, se activaba la corteza prefrontal bilateralmente, incluyendo partes de la ínsula y de la corteza orbitofrontal, y la corteza temporal, incluyendo la amígdala. Estos datos sugieren que existe una alteración en la función cerebral durante la recuperación de información autobiográfica negativa (Wingenfeld et al., 2010). Buchheim y cols. (2008) estudió este mismo fenómeno, pero de una forma distinta. Los pacientes tenían que hablar sobre unas imágenes presentadas de contenido negativo, mostraron una fuerte activación en el giro cingulado anterior y en el giro temporal derecho, pero una menor activación del giro parahipocampal derecho en comparación con sujetos controles.

- *Empatía.* Puesto que el área interpersonal también está afectada en este trastorno, se han realizado estudios cuyo objetivo era la empatía. Por empatía se entiende a un conjunto de procesos que hacen posible saber qué está pensando o sintiendo la otra persona, y cómo responder adecuadamente. Se ha demostrado que está compuesta por dos tipos de procesos, uno afectivo y otro cognitivo. De esta forma, se diferencian dos tipos de empatía: afectiva y cognitiva. La empatía afectiva incluye procesos de intercambio emocional y de preocupación por el otro, mientras que la empatía cognitiva involucra procesos relacionados con la teoría de la mente y la toma de perspectiva (Guendelman, 2014). Harari y cols. (2010), mediante un paradigma que permite diferenciar entre ambos tipos, encontraron que tenían niveles mayores de la empatía afectiva. Sin embargo, en los pacientes controles el resultado fue justo a la inversa. Por su parte, Dziobek y cols. (2011) estudiaron los correlatos neurales de la cognición social, que consiste en el reconocimiento emocional e interpretación de las emociones (Ruocco, 2005), y de la empatía. Durante las pruebas de empatía cognitiva tenían una menor actividad cerebral en el surco y giro temporal superior izquierdo, mientras que durante las pruebas de empatía afectiva tenían una mayor actividad de la

corteza insular central derecha. Los autores explican que estas anomalías actuarían como mediadores patofisiológicos de las alteraciones en la empatía y cognición social, como son la hipervigilancia emocional y el déficit de empatía afectiva y cognitiva. Esta sería la posible explicación de la inestabilidad en las relaciones interpersonales en el TPL.

Dejando a un lado los paradigmas, existen múltiples datos sobre la corteza cerebral y su activación obtenidos mediante técnicas funcionales. En cuanto al lóbulo frontal, tanto la corteza prefrontal polar y ventro-lateral derecha, así como la orbitofrontal medial, tienen una activación reducida en comparación con la muestra control (Soloff et al., 2003b; Goethals et al, 2005). La reducción de glucosa en la corteza orbitofrontal medial encontrada en pacientes de TPL, se relaciona con la reducción en el control de impulsos (Soloff, 2003b). Sin embargo, el giro frontal superior e inferior derecho están hiperactivadas (Juengling et al., 2003), siendo esto consistente con los datos del paradigma de inhibición conductual (Juengling et al., 2003; Völlm et al, 2004). En el lóbulo temporal, la corteza temporal lateral derecha y el giro fusiforme anterior presentan una actividad reducida comparado con la actividad que muestran los sujetos controles (Lange et al., 2005a; Goethals et al, 2005). La corteza cingulada anterior y posterior muestra también esta reducción (De La Fuente et al., 1997; Leyton et al., 2001; New et al., 2002; Lange et al., 2005). Sin embargo, Juengling y cols. (2003) informan que la actividad de la corteza cingulada anterior está incrementada.

Todos estos datos sugieren la existencia una red frontolímbica disfuncional en el TPL, en vez de disfunciones individuales. Este circuito está formado por áreas prefrontales como la corteza orbitofrontal o la corteza prefrontal dorsolateral, y estructuras límbicas como la amígdala o el hipocampo (Leichsenring et al., 2011). Este conjunto de áreas juegan un papel importante no sólo en la respuesta emocional propia de estructuras límbicas, sino también en el control emocional más específico de regiones prefrontales (por ejemplo, la respuesta de inhibición) (Wingendeld, 2010, Leichsenring et al., 2011). En esta red, parece ser determinante en la falta de regulación emocional, la hiperactividad amigdalina y la hipoactivación del giro cingulado anterior. De esta forma, la amígdala provocaría una respuesta emocional exagerada y el giro cingulado anterior no regularía bien estas emociones.

En la Tabla 2 podemos observar los datos obtenidos en el contexto de los diferentes paradigmas y en la Tabla 3 el resto de datos obtenidos de otros estudios respecto anatomía funcional.

<i>Paradigma</i>	<i>Región</i>	<i>Resultados</i>	<i>Referencias</i>
Inhibición conductual	Giro superior, medial e inferior	Activación bilateral	Völlm et al, 2004. Juengling et al., 2003.
	Corteza orbitofrontal y cingulada subgenual	Aumento de actividad	Silbersweig et al., 2007.
Inducción miedos	Amígdala	Hiperreactividad	Minzenberg, et al. 2007.
Exposición a imágenes aversivas	Áreas medial e ínfero-lateral de la corteza frontal	Sobre-activación	Juengling et al., 2003.
	Amígdala	Hiperactividad	Herpertz et al., 2001. Koenigsberg et al., 2009.
	Estructuras límbicas y paralímbicas	Hiperactividad	Herpertz et al., 2001.
	Giro fusiforme	Hiperactivación	Koenigsberg et al., 2009.
Expresiones faciales	Áreas medial e ínfero-lateral de la corteza frontal	Hiperactividad	Juengling et al., 2003.
	Amígdala	Hiperactividad	Herpertz et al., 2001. Koenigsberg et al., 2009.
Provocación agresión	Corteza orbital	Aumento activación	Juengling et al., 2003.
Recuerdos autobiográficos	Giro cingulado derecho	Reducción actividad	Schmal et al., 2003a.
	Corteza prefrontal dorsolateral derecha	Hipoactivada	Schmal et al., 2004.
	Giro cingulado anterior y de la corteza orbitofrontal	Fallo en su activación	Schmal et al., 2004.
	Corteza prefrontal bilateralmente, la	Activación bilateral	Beblo et al., 2006.

	corteza temporal y la amígdala		
	Giro cingulado anterior y giro temporal derecho	Hiperactivación	Buchheim et al., 2008.
	Giro parahipocampal derecho	Hipoactivación	Buchheim et al., 2008.
Empatía cognitiva	Giro temporal superior izquierdo	Hipoactividad	Dziobek et al., 2011.
Empatía afectiva	Corteza insular central derecha	Hiperactividad	Dziobek et al., 2011.

Tabla 2. Neuroanatomía funcional, paradigmas.

<i>Región</i>	<i>Resultados</i>	<i>Referencias</i>
Lóbulo frontal, corteza prefrontal polar y ventro-lateral derecha y orbitofrontal medial	Activación reducida	Soloff et al., 2003b. Goethals et al, 2005.
Giro frontal superior e inferior derecho	Hiperactivación	Juengling et al., 2003.
Lóbulo temporal, corteza temporal lateral derecha y giro fusiforme anterior	Hipoactivación	Lange et al., 2005. Goethals et al, 2005.
Corteza cingulada anterior y posterior	Hipoactivación	De La Fuente et al., 1997. Leyton et al., 2001. New et al., 2002. Lange et al., 2005.
	Hiperactivación	Juengling et al., 2003.

Tabla 3. Neuroanatomía funcional.

2.3. NEUROENDOCRINOLOGÍA

El estudio del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal permite conocer la respuesta que estas personas presentan ante acontecimientos estresantes. Ante situaciones de estrés psíquico o físico, las concentraciones de cortisol aumentan rápidamente. Así, se ha demostrado que existe una correlación entre el estrés y un aumento en la sensibilidad del eje HPA en trastornos que, como el TPL, presentan una hipersensibilidad al estrés y

a mayoría de los estudios sobre el eje HPA en el TPL apuntan a una hiperactividad y a una reducción en la regulación del mismo (Díaz et al., 2009; Wingenfeld et al., 2010).

La prueba de la supresión de la dexametasona ha sido ampliamente utilizada para realizar estudios sobre este eje y conocer el funcionamiento de su feedback. La prueba consiste en administrar dexametasona, un corticoide sintético y exógeno, que actúa como el cortisol y que no pasa la barrera hematoencefálica de forma que evalúa la sensibilidad del feedback únicamente al nivel de la hipófisis (Pariante et al., 2002). Lieb y cols. (2004) encontraron que existía una mayor liberación de cortisol en el TPL en comparación con los sujetos controles. Ya que en depresión se obtiene el mismo resultado, en la muestra de este estudio fueron excluidos aquellos pacientes que padecieran trastorno depresivo mayor. Sin embargo, no se evaluó si existía trastorno de estrés post-traumático, siendo esto una limitación importante del estudio. Por su parte, Rinne y cols. (2002) investigaron la relación entre la función del eje HPA y un estrés crónico, el abuso infantil prolongado, mediante la prueba combinada dexametasona-hormona liberadora de corticotropina (DEX-CRH) que es la medida más sensible para el eje HPA. La muestra del estudio estaba formada por pacientes con TLP con y sin abuso infantil prolongado, y el trastorno de estrés postraumático o trastorno depresivo mayor, así como por sujetos controles. Los resultados mostraron que, los pacientes con TPL que contaban historia de abuso crónico, presentaban un aumento significativo del nivel de corticotropina (ACTH) y de cortisol en la prueba DEX-CRH en comparación con los sujetos sin historia de abuso. Es decir, hay una ausencia de la actividad supresora del cortisol. Este mismo efecto se observa en personas con depresión mayor y personas con algún tipo de trauma infantil. El resultado de esta hiperreactividad del eje es una regulación del estrés anómala. Este hallazgo ha sido interpretado en términos de un incremento central significativo de la CRH en pacientes con un experiencia de abuso temprana (Heim et al., 2008).

El estrés también tiene efectos sobre el hipocampo puesto que éste es rico en receptores de glucocorticoides. Por tanto, no es solo un mediador importante en la respuesta del estrés, sino también para la sensibilidad al daño de los efectos del estrés y los glucocorticoides (Bremner, 1999). Como hemos referido anteriormente, esta estructura presenta un volumen reducido en los pacientes con TPL. Si dicha alteración anatómica es a una consecuencia de la exposición a glucocorticoides o si se entiende como un factor de riesgo pre-existente, es aún materia de debate entre los expertos (Sapolsky, 2001,

2002). Sapolsky (2000) propone que podría ser resultado de un estrés crónico, disfunción del eje HPA, hipercortisolemia o relacionado con efectos neurotóxicos en neuronas del hipocampo, incluyendo una reducción del factor neurotrófico derivado del cerebro.

El sistema serotoninérgico está estrechamente relacionado con el eje HPA, que está regulado por el hipotálamo y el hipocampo, zonas en las que se ha demostrado la existencia de una disfunción serotoninérgica (Wingenfeld et al., 2010). Aunque el eje esté hiperactivo, la actividad serotoninérgica parece estar reducida (Schmal et al., 2002). Asimismo, existe evidencia de que la serotonina media los efectos del estrés sobre la expresión de receptores de glucocorticoide en el hipocampo (Smythe et al., 1994; Laplante et al., 2002). Los estudios clínicos sugieren que un estrés vital prematuro está fuertemente asociado a alteraciones en el funcionamiento de los receptores de glucocorticoides (Liu et al., 1997; McGowan et al., 2009). Wingenfeld y cols. (2010) proponen que la relación del estrés con la alteración en la regulación del eje HPA, en concreto con la disminución de la función serotoninérgica, podría contribuir a cambios en funcionales y anatómicos de ciertas regiones, como por ejemplo el hipocampo, en el TPL.

Wingenfeld y cols. (2010) proponen un modelo de la interacción entre los factores que influyen en el desarrollo del trastorno de personalidad límite, características que coexisten, factores que lo mantienen y alteraciones biológicas. En dicho modelo, resaltan la presencia de acontecimientos vitales estresantes de forma temprana, en especial un trauma prematuro, como importante factor de riesgo. Además, indican otros elementos ambientales y genéticos, así como recursos individuales y ambientales también influyentes en el desarrollo posterior de esta condición psiquiátrica. Cuando se desarrolla el TPL, existen diversas alteraciones en ciertas estructuras cerebrales que implican la regulación emocional, la respuesta de inhibición y la memoria autobiográfica, en especial el hipocampo, el giro cingulado anterior, la amígdala y áreas prefrontales. Hormonas o neurotransmisores del eje HPA, como la serotonina, juegan un papel importante tanto en la regulación de dichas áreas, como en la regulación emocional y funciones neuropsicológicas. En la figura 1 se expone el esquema del modelo.

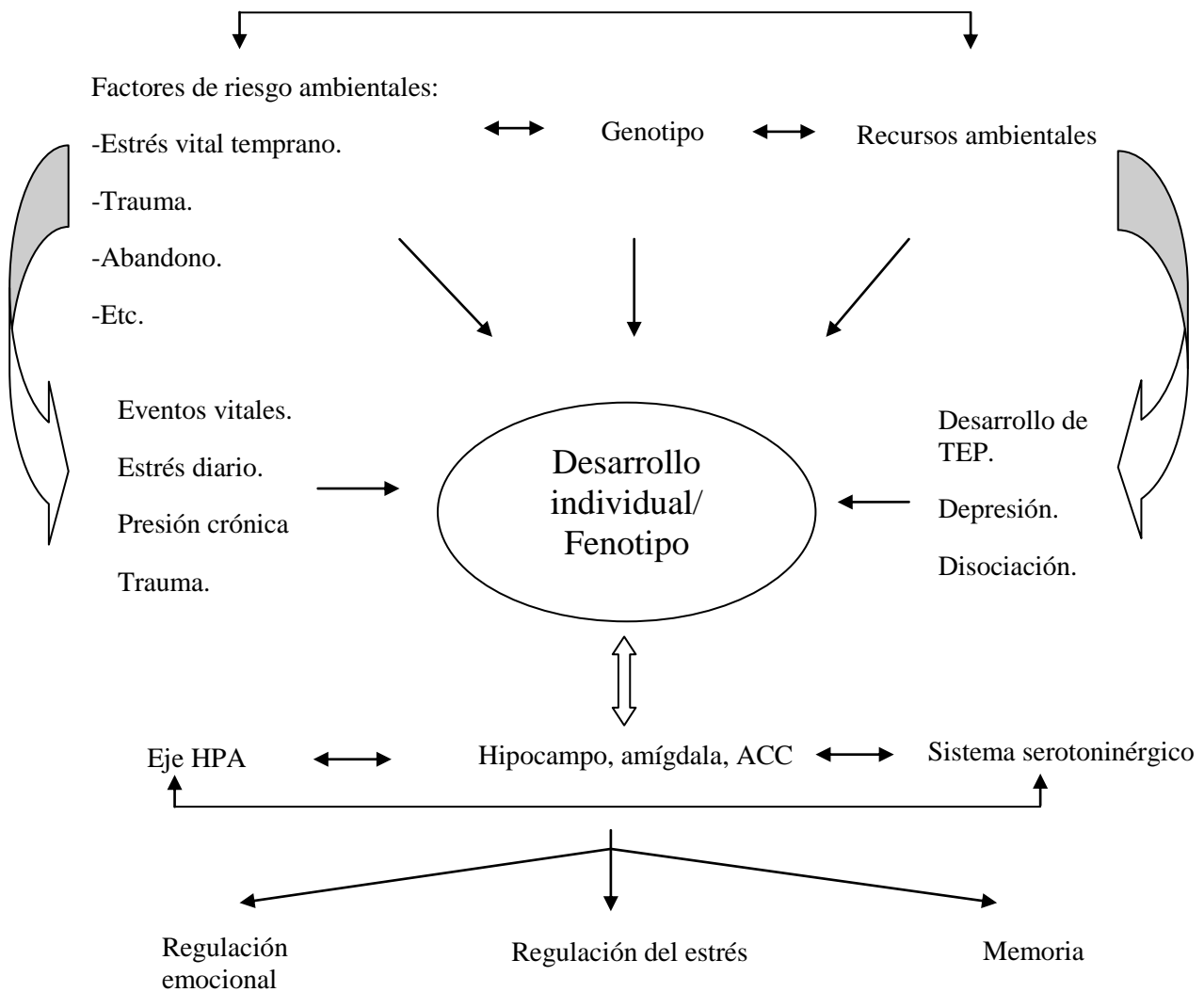


Figura 1. Modelo de Wingenfeld y cols. (2010).

2.4. NEUROQUÍMICA

Unos de los primeros investigadores en proponer una hipótesis en relación a la neuroquímica del TPL, fueron Siever y David (1991). Dichos autores afirmaron la existencia de una correspondencia entre dimensiones sintomáticas y anomalías en diferentes sistemas de neurotransmisión. Así, la alteración de la transmisión serotoninérgica se correlaciona con la impulsividad, mientras que una actividad colinérgica y noradrenérgica disfuncional correlaciona con la falta de regulación del afecto. Paris y cols. (2004) pusieron a prueba esta hipótesis. Los resultados que obtuvieron solo apoyaron la relación entre los síntomas impulsivos y anomalías en la transmisión central de serotonina. Además, se ha demostrado una relación entre la actividad serotoninérgica central

reducida y la conducta suicida e impulsividad (Oquendo & Mann, 2000; Correa et al., 2000).

Como hemos comentado en el apartado anterior, la serotonina actúa también a nivel del hipotálamo e hipófisis, regulando la secreción de hormonas como la prolactina. Esta hormona es segregada por la hipófisis que, junto con el sistema serotoninérgico, está implicada en la conducta suicida e impulsividad (Atmaca et al., 2015a). Debido a esta relación entre serotonina y prolactina, la medida de la respuesta de prolactina ante un agonista de la serotonina es útil y comúnmente usado en este contexto (Atmaca et al., 2015a). Un estudio realizado con fenfluramina, agonista de la serotonina, demostró que el sistema central serotoninérgico tiene una sensibilidad mayor en los pacientes que los sujetos controles, de forma que alcanzaron el pico de respuesta antes (Martial et al., 1997). Otros estudios, en los cuales también utilizaron la fenfluramina, han demostrado que la reducción de la actividad central serotoninérgica un factor de riesgo de suicido en trastornos como la esquizofrenia (Correa et al., 2002) o la depresión (Correa et al., 2000). Rinne y cols. (2000) administraron otro tipo de agonista serotoninérgico, el m-CPP, a pacientes con TPL. Los resultados mostraban que, tras dicha administración, los sujetos presentaban un pico alto de prolactina como respuesta. Este resultado es consistente con otros encontrados en la literatura (Steiger et al., 2001). En la investigación de Atmaca y cols. (2015a) se estudió los niveles de prolactina en pacientes con TPL y en sujetos controles. Obtuvieron que los valores de prolactina de las personas con TPL estaban incrementados en comparación con la muestra control. Sin embargo, los autores informan que se necesita replicar dicho estudio para conocer mejor el papel del aumento de la prolactina. Por su parte, Pompili y cols. (2012) informaron que la prolactina y las hormonas tiroideas podrían estar involucradas en un complejo mecanismo de compensación, con el fin de corregir esta actividad serotoninérgica reducida.

Respecto a la relación entre la inestabilidad afectiva y la disfunción colinérgica y noradrenérgica, Gurvits y cols. (2000) sí obtuvieron datos en su estudio que apoyaba esta correspondencia. Sin embargo, a pesar de la importancia clínica de esta dimensión sintomática, no se han realizado muchos estudios sobre ello (Koenigberg et al., 2002).

A estos neurotransmisores comentados, Dell'Osso y cols. (2010) añadían que una alteración en la transmisión dopaminérgica se relaciona con alteraciones perceptuales y estados psicóticos, además de falta de regulación emocional e impulsividad. Además, en relación a la dopamina, se ha propuesto que una función dopaminérgica

hiperactiva es una causa potencial de la hiperactividad amigdalina, la cual induce falta de regulación emocional y reacciones negativas a situaciones sociales (Friedel, 2004).

Atendiendo a síntomas como disociación, psicosis o deterioro de la nocicepción, y las funciones cognitivas involucradas, Grosjean y Tsai (2007) encontraron alteraciones en la transmisión de glutamato del receptor NMDA. Este sistema tiene un papel importante en la modulación de la actividad de áreas del sistema límbico (hipocampo, amígdala, corteza cingulada anterior) y corteza prefrontal, áreas involucradas en este trastorno. Estas anormalidades podrían beneficiarse del tratamiento psicofarmacológico con agonistas parciales o totales de NMDA, especialmente para la memoria, aprendizaje y procesos cognitivos (Pittenger et al., 2005; Grosjean y Tsai, 2007). Rusch y cols. (2008) encontraron que la concentración total de N-acetil aspartato y glutamato estaba significativamente más alta y que existía una tendencia a la baja de los niveles de glutamina en mujeres con TPL y trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Esto sugiere que los cambios glutamatérgicos en la corteza cingulada anterior podrían estar asociados a la comorbilidad del trastorno de déficit de atención e hiperactividad en el trastorno de personalidad límite.

En la última década (Strathearn et al., 2009; Stanley et al., 2010) se ha propuesto que los neuropéptidos endógenos, como los opioides, la oxitocina o la vasopresina, podrían tener un papel importante en la patogenia del trastorno por su función en la regulación de la conducta social y de afiliación. Strathearn y cols. (2009) demostraron que mujeres diagnosticadas de TPL y que tenían un apego inseguro, mostraban menores niveles de oxitocina al presentarse fotos de sus hijos. Además, aunque ningún trabajo publicado se dirige a investigar la relación entre características del TPL y las hormonas ováricas, estradiol y progesterona, un creciente cuerpo de trabajo indica que dichas hormonas son relevantes para los correlatos emocionales, cognitivos y conductuales del TPL (Eisenlohr-Moul et al., 2015). Estas hormonas fluctúan a lo largo del ciclo menstrual y solo ciertas mujeres son sensibles a los efectos de estos cambios en el estado del ánimo (Rubinow & Schmidt, 1992, Schmidt et al., 1998). Este tipo de mujeres, las cuales forman parte del diagnóstico de trastorno disfórico premenstrual, con frecuencia informan de síntomas relacionados sobre todo con emociones interpersonales, como rechazo o ira (Pearlstein et al., 2005). Esto sugiere que las mujeres con una tendencia a presentar disfunción en el área interpersonal, como las pacientes de TPL, pueden tener mayor riesgo de esta reactividad hormonal (Eisenlohr-Moul et al., 2015). DeSoto y cols.

(2003) fueron los únicos que han estudiado concretamente la relación entre los síntomas del TPL y estas hormonas, aportando evidencias de la existencia de una relación entre ambos. En concreto, obtuvieron que, aquellos participantes con un mayor índice de fluctuación de estradiol, presentaban puntuaciones más altas en síntomas del trastorno límite de personalidad. Eisenlohr-Moul y cols. (2015), basándose en los datos aquí expuestos, pusieron a prueba dicha correlación. Los resultados indicaron que las mujeres presentaban síntomas más intensos cuando los niveles de estradiol eran más bajos de lo normal o los de progesterona más altos de lo normal (siempre en relación al nivel normal individualizado de cada persona). Estos estudios son aún preliminares, pero abren otra dirección en la investigación del trastorno límite de personalidad.

Todas estas alteraciones comentadas juegan un papel importante en el desarrollo de la sintomatología del trastorno, como alteraciones cognitivas, perceptuales, alteraciones psicóticas, falta de regulación de los impulsos y emocional (Guendelman et al., 2014).

3. CONCLUSIONES

Como se ha podido observar a lo largo del presente escrito, existen múltiples factores neurobiológicos implicados en el desarrollo de trastorno de personalidad límite.

En primer lugar, se ha contrastado la existencia de influencias genéticas mediante estudios de diversa índole. Por una parte, los estudios sobre heredabilidad en gemelos indican que el TPL posee un componente hereditario, el cual se observa con mayor intensidad en el caso de gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dizigóticos. Por otro lado, encontramos investigaciones centradas en genes concretos. Dichos genes guardan relación con sistemas de neurotransmisión que han mostrado anomalías en esta condición psiquiátrica. Así, genes relacionados con la serotonina y la dopamina han sido objetos de estudio, demostrándose alteraciones en genes como el triptófano hidroxilasa o el transportador de la dopamina. Sin embargo, los autores alertan de la presencia de interacciones genéticas de los cuales se deriva la necesidad de seguir investigando en esta área.

En cuanto a los aspectos neuroanatómicos, encontramos datos relevantes provenientes tanto de estudios estructurales como funcionales. Respecto a la neuroanatomía estructural, se observan diversas anormalidades entre las que destacan el volumen reducido de la amígdala, hipocampo, giro cingulado y corteza dorsolateral y orbitofrontal.

La neuroanatomía funcional, por su parte, aporta evidencias sobre la existencia de una red frontolímbica disfuncional. En dicha red, se ven implicadas regiones que, además, presentan alteraciones anatómicas estructurales, como la amígdala que se encuentra hiperactivada, el giro cingulado y la corteza dorsolateral y orbitofrontal que se encuentran hipoactivados. Estas estructuras juegan un papel muy importante en la manifestación sintomática del TPL, ya que se encargan tanto de la respuesta emocional, en el caso de las regiones límbicas, como del control emocional, en el caso del área prefrontal. De esta forma, se explican síntomas como la impulsividad, la falta de regulación emocional o la agresión.

La neuroendocrinología también ha proporcionado datos sobre alteraciones en el TPL debido a su importancia en la respuesta ante el estrés. Así, se ha observado que el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal presenta una actividad aumentada y una reducción en su regulación. En cuanto a los glucocorticoides, la literatura sugiere que puede ser la causa del volumen reducido del hipocampo, puesto que éste cuenta con una gran cantidad de receptores de glucocorticoides. Sin embargo, si es una consecuencia o un factor de riesgo pre-existente, actualmente sigue siendo materia de debate. Además, se observa una actividad serotoninérgica reducida que, debido a su papel mediador de los efectos del estrés, tiene repercusiones sobre la expresión de los receptores de glucocorticoides en el hipocampo.

Por último, se aprecian implicaciones neuroquímicas, especialmente de la serotonina, noradrenalina, dopamina y glutamato. Como hemos comentado anteriormente, la actividad serotoninérgica central está reducida, observándose niveles aumentados de prolactina, debido a que esta hormona está controlada por la serotonina. Además, ambas se correlacionan con la conducta suicida y la impulsividad. En cuanto a alteraciones noradrenérgicas, se ha demostrado su relación con la inestabilidad afectiva. Una actividad dopaminérgica disfuncional, por su parte, se ha relacionado con síntomas psicóticos, alteraciones perceptuales, así como con una falta de regulación emocional e impulsividad. Así, se ha propuesto que la potencial causa de la hiperreactividad amigdalina es una hiperactividad dopaminérgica. Por otro lado, el deterioro en la nocicepción, psicosis o disociación se relacionan con el glutamato, el cual está implicado en modular la actividad del sistema límbico y corteza prefrontal. Estudios recientes muestran que los neuropéptidos endógenos, como los opioides, la oxitocina o la vasopresina, y las hormonas

ováricas pueden jugar un papel importante en el desarrollo del TPL. De esta forma, se divisan nuevas líneas de investigación en el área de la neuroquímica.

Todos estos aspectos están influenciados por el efecto del ambiente, en concreto, las experiencias traumáticas tempranas que juegan un papel muy importante para el desarrollo del trastorno de personalidad límite. La presencia individual de algunos de estos factores, tanto biológicos como ambientales, no presuponen el desarrollo del TPL, sino que se hace necesaria su aparición conjunta.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez, E. (2008). Análisis narrativo: acercamiento a los significados de una paciente con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad. *Norte de Salud Mental*, 31, 87-98.
- American Psychiatric Association (2014). *DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Editorial Médica Panamericana.
- Atmaca, M., Korkmaz, S., Ustundag, B. & Ozkan, Y. (2015a). Increased serum prolactin in borderline personality disorder. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 49(3), 169-175.
- Atmaca, M., Karakoc, T., Mermi, O., Gurkan, M. & Yildirim, H. (2015b). Neurochemical alterations associated with borderline personality disorder. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 48 (4), 317-324.
- Battle, C.L., Shea, M.T., Johnson, D.M., Yen, S., Zlotnick, C., Zanarini, M.C., et al. (2004). Childhood maltreatment associated with adult personality disorders: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorder Study. *Journal of Personality Disorders*, 18 (2), 193-211.
- Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Selin, C.E., Gerner, R.H. & Sumida, R.M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 46, 243-250.
- Beblo, T., Driessen, M., Mertens, M. et al. (2006). Functional MRI correlates of the recall of unresolved life events in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 36, 845–56
- Brambilla, P., Soloff, P.H., Sala, M., Nicoletti, M.A., Keshavan, M.S. & Soares, J.C. (2004) . Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Research*, 131,125-33.
- Bremner, J.D. (1999). Does stress damage the brain? *Biological Psychiatry*, 45 (7), 797-805.
- Brunner, R., Henze, R., Parzer, P., et al. (2010). Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific? *Neuroimage*, 49, 114–20.
- Buchheim, A., Erk, S., George, C., Kachele, H., Kircher, T., Martius, P., et al. (2008). Neural correlates of attachment trauma in borderline personality disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 163 (3), 223-235.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H. et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-9.
- Chanen, A.M., Velakoulis, D., Carison, K. et al. (2008). Orbitofrontal, amygdala and hippocampal volumes in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 163, 116–25.

Coccaro, E.F. & Siever, L.J. (2005). Neurobiology. In: Oldham, J.M., Skodol, A.E. & Bender, D.S., eds. *Textbook of personality disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 155–69.

Correa, H., Duval, F., Mokrani, M., et al. (2000). Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Research*, 10, 189–199.

Correa, H., Duval, F., Mokrani, M.C., et al. (2002). Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 56, 75–85.

De La Fuente, J.M., Goldman, S., Stanus, E., Vizuet, C., Morlan, I., Bobes, J., et al. (1997). Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 31 (5), 531–541.

Dell’Osso, B., Berlin, H.A., Serati, M. & Altamura, A. C. (2010). Neuropsychobiological aspects, comorbidity patterns and dimensional models in borderline personality disorder. *Neuropsychobiology*, 61, 169-179.

Díaz, M., Tajima, M. K. & Carrasco, J. L. (2009). El trastorno límite de la personalidad. *Mente y Cerebro*, 36, 12-19.

Donegan, N.H., Sanislow, C.A., Blumberg, H.P., Fulbright, R.K., Lacadie, C., Skudlarski, P., Gore, J.C., Olson, I.R., McGlashan, T.H. & Wexler, B.E. (2003). Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biological Psychiatry*, 54, 1284–1293.

Drevets, W.C. (1999). Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Annals of New York Academy of Science*, 877, 614-637.

Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., et al. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1115-22.

Dziobek, I., Preibler, S., Grodzanovic, Z., Heuser, I., Heekeren, H.R. & Roepke, S. (2011). Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *Neuroimage*, 57 (2), 539-48.

Eisenlohr-Moul, T. A., DeWall, C. N., Girdler, S. S. & Segerstrom, S.C. (2015). Ovarian hormones and borderline personality disorder features: Preliminary evidence for interactive effects of estradiol and progesterone. *Biological Psychology*, 109, 37-52.

Ellis, A., Abrams, M. & Abrams, L. (2008). *Personality theories: Critical perspectives*. New York: SAGE Publications.

Feldman, R.B., Zerkowicz, P., Weiss, M., Vogel, J., Heyman, M. & Paris, J. (1995). A comparison of the families of mothers with borderline and nonborderline personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 36, 157-63.

Franco, F., San Martín, A. & Ubago, G. (2003). Comorbilidad entre los trastornos mentales y los de personalidad. En: Roca, M. et al. *Trastornos de la personalidad. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica* (pp. 387-400). España: ARS Médica.

Friedel, R.O. (2004) Dopamine dysfunction in BPD: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1029–1039.

Gabbard, G., Goin, M., Gunderson, J., Soloff, P., Spiegel, D., et al. (2003) Guía clínica para el tratamiento del trastorno límite de la personalidad. En: American Psychiatric Association (APA). *Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos* (pp. 1059–1181). España: ARS Médica.

Garner, B., Chanen, A.M., Phillips, L., Velakoulis, D., Wood, S.J., Jackson, H.J., Pantelis, C. & McGorry, P.D. (2007). Pituitary volume in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 156 (3), 257-61.

Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N.B., Orr, S.P. & Pitman, R.K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 5, 1242–1247.

Goethals, I., Audenaert, K., Jacobs, F., Van den Eynde, F., Bernagie, K., Kolindou, A., et al. (2005). Brain perfusion SPECT in impulsivity-related personality disorders. *Behaviour Brain Research*, 157, 187-92.

Grant, B.F., Chou, S.P., Goldstein, R.B., et al. (2008). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 533–45.

Grosjean, B. & Tsai, G.E. (2007). NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 32, 103-15.

Guendelman, S., Garay, L. & Miño, V. (2014). Neurobiología del trastorno de personalidad límite. *Revista Médica de Chile*, 142, 204-210.

Gurvits, I.G., Koenigsberg, H.W. & Siever, L.J. (2000). Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23, 27-40.

Harari, H., Shamay-Tsoory, S.G., Ravid, M. & Levkovitz, Y. (2010). Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 175 (3), 277-9.

Hazlett, E.A., New, A.S., Newmark, R., Haznedar, M.M., Lo, J.N., Speiser, L.J., et al. (2005). Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 58 (8), 614-623.

Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H. & Nemeroff, C.B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (6), 693-710.

Herpertz, S.C., Dietrich, T.M., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S.G., Willmes, K., Thron, A. & Sass, H. (2001). Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biological Psychiatry*, 50, 292–298.

Irle, E., Lange, C. & Sachsse, U. (2005). Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 57 (2): 173-182.

Irle, E., Lange, C., Weniger, G. & Sachsse, U. (2007). Size abnormalities of the superior parietal cortices are related to dissociation in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 156, 139–49.

Jenkins, B.G., Klivenyi, P., Kustermann, E., Andreassen, O.A., Ferrante, R.J., Rosen, B.R. & Beal, M.F. (2000). Non-linear decrease over time in *N*-acetylaspartate levels in the absence of neuronal loss and increases in glutamine and glucose in transgenic Huntington's disease in mice. *Journal of Neurochemistry*, 74, 2108-2119.

Jovev, M., Garner, B., Phillips, L. et al. (2008). An MRI study of pituitary volume and parasuicidal behavior in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 162, 273–77.

Joyce, P.R., McHugh, P.C., McKenzie, J.M., Sullivan, P.F., Mulder, R.T., Luty, S.E., Carter, J.D., Frampton, C.M., Cloninger, C., Miller, A.M. & Kennedy, M.A. (2006). A dopamine transporter polymorphism is a risk factor for borderline personality disorder in depressed patients. *Psychological Medicine*, 36, 807–813.

Juengling, F.D., Schmahl, C., Hesslinger, B. et al. (2003). Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 37, 109–15.

Kendler, K.S., Kuhn, J.W., Vittum, J., Prescott, C.A. & Riley, B. (2005). The Interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 529-35.

Koch, W., Schaaff, N., Pöpperl, G., Mulert, C., Juckel, G. & Reicherzer, M. et al. (2007). ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 32 (4), 234-40.

Koenigsberg, H.W., Harvey, P.D., Mitropoulou, V., Schmeidler, J., New, A. S., Goodman, M., Silverman, J. M., Serby, M., Schopick, F. & Siever, L. J. (2002). Characterizing Affective Instability in Borderline Personality Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159, 784-788.

Koenigsberg, H.W., Siever, L.J., Lee, H., et al. (2009). Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 172, 192–99.

Kramer, J., Meinzer, H., Resch, F. & Stieltjes, B. (2014). Disorder-specific white matter alterations in adolescent borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 75, 81-88.

Lange, C., Kracht, L., Herholz, K., Sachsse, U., Irle, E. (2005). Reduced glucose metabolism in temporo-parietal cortices of women with borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 139 (2), 115—126.

Laplante, P., Diorio, J. & Meaney, M.J. (2002). Serotonin regulates hippocampal glucocorticoid receptor expression via a 5-HT7 receptor. *Journal of Developmental Brain Research*, 139 (2), 199-203.

Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A.S. & Leweke, F. (2011). Borderline personality disorder. *Lancet*, 377, 74-84.

Leyton, M., Okazawa, H., Diksic, M., Paris, J., Rosa, P., Mzengeza, S. et al. (2001). Brain regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158 (5), 775-782.

Lieb, K., Rexhausen, J.E., Kahl, K.G., Schweiger, U., Philipsen, A., Hellhammer, D.H., et al. (2004). Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 38 (6), 559-565.

Lyons-Ruth, K., Yellin, C., Melnick, S. & Atwood, G. (2005). Expanding the concept of unresolved mental status: hostile/ helpless states of mind on the Adult Attachment Interview are associated with disrupted mother-infant communication and infant disorganization. *Development & Psychopathology*, 17 (1), 1-23.

Lyons-Ruth, K., Holmes, B. M., Sasvari-Szekely, M., Ronai, Z., Nemoda, Z. & Pauls, D. (2007). Serotonin transporter polymorphism and borderline or antisocial traits among low-income young adults. *Psychiatry Genetics*, 17, 339–343.

Lyoo, I.K., Han, M.H. & Cho, D.Y. (1998). A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders*, 50, 235-43.

MacLean, L.M. & Gallop, R. (2003). Implications of childhood sexual abuse for adult borderline personality disorder and complex posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160 (2), 369-71.

Maier-Hein, K. H., Brunner, R., Lutz, K., Henze, R., Parzer, P., Feigl, N., Kramer, J., Meinzer, H., Resch, F. & Stieltjes, B. (2014). Disorder-specific white matter alterations in adolescent borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 75, 81-88.

Martial, J., Paris, J., Leyton, M., Zweig-Frank, H., Schwartz, G. & Teboul, E. (1997). Neuroendocrine study of serotonergic sensitivity in female borderline personality disorder patients. *Biological Psychiatry*, 42, 737–739.

Minzenberg, M., Fan, J., New, A., & Tang, C. (2007). Frontolimbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Research*, 155 (3), 231-43.

Minzenberg, M., Fan, J., New, A., Tang, C. & Siever, L. (2008). Frontolimbic structural changes in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 42 (9), 727-33.

Muldoon, M.F., Manuck, S.B. & Matthews, K.A. (1990). Lowering cholesterol concentration and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *British Medical Journal*, 301, 309-314.

New, A.S., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Goodman, M., Reynolds, D., Mitropoulou, V., et al. (2002). Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Archives of General Psychiatry*, 59 (7), 621-629.

New, A.S., Goodman, M., Triebwasser, J., & Siever, L.J. (2008). Recent advances in the biological study of personality disorders. *Psychiatry Clinics of North America*, 31, 441-61.

Ni, X., Chan, K., Bulgin, N. et al. (2006). Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 40, 448-53.

Ni, X., Chan, D., Chan, K., McMain, S. & Kennedy, J.L. (2009). Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33, 128-33.

Nunes, P.M., Wenzel, A., Borges, K.T., Porto, C.R., Caminha, R.M. & de Oliveira, I.R. (2009). Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *Journal of Personality Disorders*, 23, 333-45.

Oquendo, M.A. & Mann, J.J. (2000) The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatric Clinics of North America*, 23, 11-25.

Pally, R. (2002). The Neurobiology of Borderline Personality Disorder: The Synergy of "Nature and Nurture". *Journal of Psychiatric Practice*, 8, 133-42.

Pariante, C.M., Papadopoulos, A.S., Poon, L., Checkley, S.A., English, J., Kerwin, R.W., et al. (2002). A novel prednisolone suppression test for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychiatry*, 51 (11), 922-930.

Pascual, J.C., Soler, J., Barrachina, J. et al. (2008). Failure to detect an association between the serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 42, 87-88.

Pearlstein, T., Yonkers, K.A., Fayyad, R. & Gillespie, J.A. (2005). Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder *Journal of Affective Disorders*, 85 (3), 275-282.

Petroff, O.A., Errante, L.D., Rothman, D.L., Kim, J.H. & Spencer, D.D. (2002). Neuronal and glial metabolite content of the epileptogenic human hippocampus. *Annals of Neurology*, 52, 635-642.

Pittenger, C., Krystal, J.H. & Coric, V. (2005). Initial evidence of the beneficial effects of glutamate modulating agents in the treatment of selfinjurious behavior associated with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1492–1493.

Pompili, M., Gibiino, S., Innamorati, M., Serafini, G., Del Casale, A., De Risio, L., Palermo, M., Montebovi, F., De Luca, V., Sher, L., Tratarelli, R., Biondi, M., Duval, F., Serretti, A. & Girardi, P. (2012). Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, 200 (2-3), 389-94.

Rinne, T., Westenberg, H.G., den Boer, J.A. & van den Brink, W. (2000). Serotonergic blunting to meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) highly correlates with sustained childhood abuse in impulsive and autoaggressive female borderline patients. *Biological Psychiatry*, 47, 548–556

Rinne, T., de Kloet, E.R., Wouters, L., Goekoop, J.G., DeRijk, R.H., van den Brink, W. (2002). Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biological Psychiatry*, 52, 1102-12.

Rubinow, D.R. & Schmidt, P.J. (1992). Premenstrual syndrome: A review of endocrine studies. *The Endocrinologist*, 2(1), 47–54.

Ruocco, A.C. (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Research*, 137, 191-202.

Rusch, N., van Elst, L.T., Ludaescher, P., Wilke, M., Huppertz, H.J., Thiel, T., et al. (2003). A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage*, 20 (1), 385—392.

Sapolsky, R.M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48, 755–765.

Sapolsky, R.M., (2001). Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (22), 12320—12322.

Sapolsky, R.M., (2002). Chickens, eggs and hippocampal atrophy. *Nature Neuroscience*, 5 (11), 1111—1113.

Silbersweig, D., Clarkin, J., Goldstein, M., Kernberg, O., Tuescher, O., Levy, K.N., Brendel, G., Pan, H., Beutel, M., Pavony, M.T., Epstein, J., Lenzenweger, M.F., Thomas, K.M., Posner, M.I. & Stern, E. (2007). Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1832–1841.

Schmahl, C.G., McGlashan, T.H. & Bremner, J.D. (2002). Neurobiological correlates of borderline personality disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 36 (2), 69—87.

Schmahl, C.G., Elzinga, B.M., Vermetten, E., Sanislow, C., McGlashan, T.H. & Bremner, J.D. (2003a). Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 54, 142-51.

Schmahl, C.G., Vermetten, E., Elzinga, B.M. & Douglas Bremner, J. (2003b). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdale volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 122 (3), 193—198.

Schmahl, C.G., Vermetten, E., Elzinga, B.M., Bremner, J.D. (2004). A positron emission tomography study of memories of childhood abuse in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 55 (7), 759—765.

Schmahl, C., Berne, K., Krause, A., Kleindienst, N., Valerius, G., Vermetten, E., et al. (2009). Hippocampus and amygdale volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34 (4), 289-95.

Schmidt, P.J., Nieman, L.K., Danaceau, M.A., Adams, L.F. & Rubinow, D.R. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338 (4), 209–216.

Siever, L.J. & David, K.L. (1991). A Psycho Biological Perspective on the Personality Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148(12), 1647-58.

Smythe, J.W., Rowe, W.B. & Meaney, M.J. (1994). Neonatal handling alters serotonin (5-HT) turnover and 5-HT₂ receptor binding in selected brain regions: relationship to the handling effect on glucocorticoid receptor expression. *Journal of Developmental Brain Research*, 80 (1—2), 183—189.

Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Becker, C., Greer, P.J., Kelly, T.M. & Constantine, D. (2003b). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 123 (3), 153—163.

Soloff, P., Nutche, J., Goradia, D. & Diwadkar, V. (2008). Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxelbased morphometry study. *Psychiatry Research*, 164 (3), 223—236.

Stanley, B. & Siever, L.J. (2010). The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *American Journal of Psychiatry*, 167(1), 24-39.

Steiger, H., Ying Kin, N.M., Koerner, Israel, M., Lehoux, P. & Young, S.N. (2001). Implications of impulsive and affective symptoms for serotonin function in bulimia nervosa. *Psychological Medicine*, 31, 85–95.

Steiger, H., Joobar, R., Israël, M., Young, S.N., Ng Ying Kin N.M., Gauvin, L. et al. (2005). The 5HTTLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet [3H-] paroxetine binding in bulimic syndromes. *International Journal of Eating Disorders*, 37, 57-60.

Strathearn, L., Fonagy, P., Amico, J. & Montague, P.R. (2009). Adult Attachment Predicts Maternal Brain and Oxytocin Response to Infant Cues. *Neuropsychopharmacology*, 34 (13), 2655-66.

Tadić, A., Elsäßer, A., Victor, A., von Cube, R., Başkaya, O., Wagner, S. et al. (2009). Association analysis of serotonin receptor 1B (HTR1B) and brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in borderline personality disorder. *Journal of Neural Transmission*, 116, 1185-8.

Tebartz van Elst, L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., et al. (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 54, 163-71.

Tebartz van Elst, L., Ludaescher, P., Thiel, T., Buchert, M., Hesslinger, B., Bohus, M., et al. (2007). Evidence of disturbed amygdalar energy metabolism in patients with borderline personality disorder. *Neuroscience Letters*, 417 (1), 36—41.

Torgersen, S., Lygren, S., Oien, P.A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J. et al. (2000). A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 41(6), 416-25.

Torgersen, S., Kringler, E. & Cramer, V. (2001). The prevalence of personality disorders in a community sample. *Archives of General Psychiatry*, 58, 590–596.

Völlm, B., Richardson, P., Stirling, J., Elliott, R., Dolan, M., Chaudhry, I., et al. (2004). Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 14 (1), 39-54.

Wagner, S., Başkaya, O., Dahmen, N., Lieb, K. & Tadić, A. (2010). Modulatory role of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on the effects of serious life events on impulsive aggression in borderline personality disorder. *Genes Brain Behavior*, 9(1), 97-102.

Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U. & Irle E. (2009). Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34, 383–88.

Wingenfeld, K., Spitzer, C., Rullkötter, N. & Löwe, B. (2010). Borderline personality disorder: Hypothalamus pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 154-170.

Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Khera, G.S. & Bleichmar, J. (2001). Treatment histories of borderline inpatients. *Comprehensive Psychiatry*, 42(2), 144–50.

Zelkowitz, P., Paris, J., Guzder, J. & Feldman, R. (2001). Diatheses and stressors in borderline pathology of childhood: the role of neuropsychological risk and trauma. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(1),100–5.

Zetzsche, T., Frodl, T., Preuss, U.W., Schmitt, G., Seifert, D., Leinsinger, G., et al. (2006). Amygdala volume and depressive symptoms in patients with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 60 (3), 302-310.

Zetzsche, T., Preuss, U.W., Frodl, T., Schmitt, G., Seifert, D., Munchhausen, E., et al. (2007). Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 154 (2), 157—170.

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS DEL TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE

Realizado por: Ana Claudia Alda Heredia
Dirigido por: Araceli Puigcerver Martínez
Curso académico 2014-2015

1. INTRODUCCIÓN

- ♦ Alteración grave de la **personalidad** (APA, 2014).
- ♦ **Sintomatología** heterogénea, a destacar (Dell'Osso et al., 2010):
 - Impulsividad.
 - Falta de regulación emocional.
 - Inestabilidad de las relaciones interpersonales.
- ♦ Alto índice de **comorbilidad** (Grant et al., 2008).
- ♦ Alto riesgo de **suicidio** (Álvarez, 2008).
- ♦ 1%-2% de la población general (Gabbard et al., 2003), 11%-20% de la población clínica (Franco et al., 2003).
- ♦ Más frecuente en mujeres (Gabbard et al., 2003).
- ♦ Factor de riesgo: **acontecimientos estresantes en la infancia** (Lyons-Ruth et al., 2005).

INDICE

1. Introducción.
2. Desarrollo
 - 2.1. Genética.
 - 2.2. Neuroanatomía.
 - 2.2.1. Neuroanatomía estructural.
 - 2.2.2. Neuroanatomía funcional.
 - 2.3. Neuroendocrinología.
 - 2.4. Neuroquímica.
3. Conclusiones.
4. Referencias.

2. DESARROLLO

What are
**PERSONALITY
DISORDERS?**



Tomado de: www.therapytribe.com

2.1. GENÉTICA

- **Heredabilidad** (Torgensen et al., 2000).:
 - Gemelos monocigóticos → 35%
 - Gemelos dizigóticos → 7%
- Relación con alteraciones **dopaminérgicas**:
 - Transportador de dopamina (Joyce et al., 2006).
- Relación con alteraciones **serotoninérgicas** :
 - Polimorfismo funcional de la región promotora del transportador de serotonina (Ni, 2006).
 - Gen triptófano hidroxilasa (Ni, 2009).
- Interacciones genéticas e interacciones gen-ambiente (New et al., 2008).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

2.2. NEUROANATOMÍA

2.2.2. Neuroanatomía funcional

- Inhibición conductual (go/no go) → impulsividad.
 - ✓ Activación bilateral del giro **frontal** superior, medio e inferior, incluyendo la corteza **cingulada** anterior (Völlm et al., 2004).
 - ✓ Disminución de la actividad en la corteza **orbitofrontal** y **cingulada** subgenual (Silbersweig et al., 2007).
- Provocación de agresión → impulsividad.
 - ✓ Activación de la corteza **orbitofrontal** (Koenigsberg et al., 2009).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

2.2. NEUROANATOMÍA

2.2.1. Neuroanatomía estructural

- Reducción en el volumen de las cortezas **dorsolateral**, **orbitofrontal** (Brunner et al., 2010) y **parietal** derecha (Zetsche et al., 2006).
- **Amígdala**:
 - La mayoría de datos apuntan a un volumen bilateral reducido (Weniger et al., 2009; Nunes et al., 2009).
 - No obstante, existen algunos datos contradictorios (Chanen et al., 2008).
- Reducción en el volumen del giro **cingulado** anterior y posterior (Minzenberg et al., 2007).
- Volumen **hipocampal** reducido bilateralmente (Schmal et al., 2009; Weniger et al., 2009).
- **Hipófisis**: datos ambivalentes (Garner et al., 2007, Jovev et al., 2008).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

2.2. NEUROANATOMÍA

2.2.2. Neuroanatomía funcional

- Inducción de miedo → falta de regulación emocional.
 - ✓ Hiperactivación de la **amígdala** (Koenigsberg et al., 2009).
 - ✓ Hipoactivación de la corteza **cingulada** anterior (Koenigsberg et al., 2009).
- Exposición a imágenes aversivas → falta de regulación emocional.
 - ✓ Hiperactivación en áreas medial e ínfero-lateral de la corteza **frontal** (Juengling et al., 2003).
 - ✓ Hiperactivación de la **amígdala** (Koenigsberg et al., 2009).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

2.2. NEUROANATOMÍA

2.2.2. Neuroanatomía funcional

➤ Recuerdos autobiográficos → experiencias infantiles.

- ✓ Hipoactivación de la corteza prefrontal **dorsolateral** derecha (Schmal et al., 2004).
- ✓ Activación de la corteza **prefrontal** bilateralmente, la corteza **temporal** y la **amígdala** (Beblo et al., 2006).
- ✓ Hipoactivación del giro **parahipocampal** derecho (Buchheim et al., 2008).
- ✓ Hipoactivación del giro **cingulado** derecho (Schmal et al., 2003a).
- ✓ Fallo en la activación del giro **cingulado** anterior y de la corteza **orbitofrontal** (Schmal et al., 2004).
- ✓ Hiperactivación del giro **cingulado** anterior y giro **temporal** derecho (Buchheim et al., 2008).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

2.2. NEUROANATOMÍA

2.2.2. Neuroanatomía funcional

➤ Hipoactivación en:

- ❖ Corteza **prefrontal** (Goethals et al., 2005).
- ❖ Corteza **orbitofrontal** (Goethals et al., 2005).
- ❖ Corteza **temporal** derecha (Lange et al., 2005, Goethals et al., 2005).
- ❖ Giro **fusiforme** anterior (Lange et al., 2005, Goethals et al., 2005).

➤ Hiperactivación del giro **frontal** superior e inferior derecho (Juengling et al., 2003).

➤ Datos contradictorios del giro **cingulado** anterior y posterior (Juengling et al., 2003, Lange et al., 2005).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

2.2. NEUROANATOMÍA

2.2.2. Neuroanatomía funcional

➤ Empatía → Relaciones interpersonales.

- ✓ Empatía cognitiva: hipoactividad del giro **temporal** superior izquierdo (Dziobek et al., 2011).
- ✓ Empatía afectiva: hiperactividad corteza **insular** (Dziobek et al., 2011).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

2.3. NEUROENDOCRINOLOGÍA

- Hiperactividad del **eje HPA** y reducción de su regulación (Wingenfeld et al., 2010).
- Mayores niveles de **cortisol** (Lieb et al., 2004) → hipocampo (Sapolsky, 2000).
- Reducción de la actividad central serotoninérgica (Wingenfeld et al., 2010).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

2.4. NEUROQUÍMICA

- Reducción de la actividad **serotoninérgica** central (Correa et al., 2000, Oquendo & Mann, 2000) → impulsividad.
- Incremento de los valores de **prolactina** (Atmaca et al., 2015a) → posible mecanismo de compensación (Pompili et al., 2012).
- Escasos datos sobre actividad **noradrenérgica** (Koenigsberg et al., 2002) → inestabilidad afectiva (Gurvits et al., 2000).
- Aumento de la actividad **dopaminérgica** (Dell'Osso et al., 2010) → alteraciones perceptuales y estados psicóticos.
- Alteración **glutamatérgica** (Dell'Osso et al., 2010) → disociación, psicosis o deterioro de la nocicepción.
- Neuropeptidos endógenos y hormonas ováricas (Stanley et al., 2010, Eisenlohr-Moul et al., 2015).

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

4. REFERENCIAS

- Alvarez, E. (2008). Análisis narrativo: acercamiento a los significados de una paciente con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad. *Norte de Salud Mental*, 31, 87-98.
- American Psychiatric Association (2014). *DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Editorial Médica Panamericana.
- Atmaca, M., Korkmaz, S., Ustundag, B. & Ozkan, Y. (2015a). Increased serum prolactin in borderline personality disorder. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 49(3), 169-175.
- Beblo, T., Driessen, M., Mertens, M. et al. (2006). Functional MRI correlates of the recall of unresolved life events in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 36, 845-856.
- Brunner, R., Henze, R., Parzer, P., et al. (2010). Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific? *NeuroImage*, 49, 114-20.
- Buchheim, A., Erk, S., George, C., Kachele, H., Kircher, T., Martius, P., et al. (2008). Neural correlates of attachment trauma in borderline personality disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 163 (3), 223-235.
- Chanen, A.M., Velakoulis, D., Carison, K. et al. (2008). Orbitofrontal, amygdala and hippocampal volumes in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 163 (3), 116-25.
- Correa, H., Duval, F., Mokrani, M., et al. (2000). Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Research*, 10, 189-199.
- Dell'Osso, B., Berlin, H.A., Serati, M. & Altamura, A. C. (2010). Neuropsychobiological aspects, comorbidity patterns and dimensional models in border-line personality disorder. *Neuropsychobiology*, 61, 169-179.
- Dziobek, I., Preibler, S., Grodzanovic, Z., Heuser, I., Heekeren, H.R. & Roepke, S. (2011). Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *NeuroImage*, 57 (2), 539-48.
- Eisenlohr-Moul, T. A., DeWall, C. N., Girdler, S. S. & Segerstrom, S.C. (2015). Ovarian hormones and borderline personality disorder features: Preliminary evidence for interactive effects of estradiol and progesterone. *Biological Psychology*, 109, 37-52.
- Gabbard, G., Goin, M., Gunderson, J., Soloff, P., Spiegel, D., et al. (2003) Guía clínica para el tratamiento del trastorno límite de la personalidad. En: American Psychiatric Association (APA). *Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos* (pp. 1059-1181). España: ARS Médica.

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

3. CONCLUSIONES

- Factores genéticos.
- Alteraciones anatómicas estructurales.
- Red frontolímbica disfuncional.
- Alteraciones neuroquímicas.
- Anomalías en el eje HPA.
- Experiencias traumáticas prematuras

Trastorno de personalidad límite

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

4. REFERENCIAS

- Garner, B., Chanen, A.M., Phillips, L., Velakoulis, D., Wood, S.J., Jackson, H.J., Pantelis, C. & McGorry, P.D. (2007). Pituitary volume in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 156 (3), 257-61.
- Goethals, I., Audenaert, K., Jacobs, F., Van den Eynde, F., Bernagie, K., Kolindou, A., et al. (2005). Brain perfusion SPECT in impulsivity-related personality disorders. *Behaviour Brain Research*, 157, 187-92.
- Grant, B.F., Chou, S.P., Goldstein, R.B., et al. (2008). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 533-45.
- Gurvits, I.G., Koenigsberg, H.W. & Siever, L.J. (2000). Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23, 27-40.
- Joyce, P.R., McHugh, P.C., McKenzie, J.M., Sullivan, P.F., Mulder, R.T., Luty, S.E., Carter, J.D., Frampton, C.M., Cloninger, C., Miller, A.M. & Kennedy, M.A. (2006). A dopamine transporter polymorphism is a risk factor for borderline personality disorder in depressed patients. *Psychological Medicine*, 36, 807-813.
- Juengling, F.D., Schmah, C., Hesslinger, B. et al. (2003). Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 37, 109-15.
- Koenigsberg, H.W., Harvey, P.D., Mitropoulou, V., Schmeidler, J., New, A. S., Goodman, M., Silverman, J. M., Serby, M., Schopick, F. & Siever, L. J. (2002). Characterizing Affective Instability in Borderline Personality Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159, 784-788.
- Koenigsberg, H.W., Siever, L.J., Lee, H., et al. (2009). Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 172, 192-99.
- Lange, C., Kracht, L., Herholz, K., Sachsse, U., Irl, E. (2005). Reduced glucose metabolism in temporo-parietal cortices of women with borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 139 (2), 115-126.
- Minzenberg, M., Fan, J., New, A., & Tang, C. (2007). Frontolimbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Research*, 155 (3), 231-43.
- New, A.S., Goodman, M., Triebwasser, J., & Siever, L.J. (2008). Recent advances in the biological study of personality disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 31, 441-61.
- Ni, X., Chan, K., Bulgin, N. et al. (2006). Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 40, 448-53.

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

4. REFERENCIAS

- Ni, X., Chan, D., Chan, K., McMain, S. & Kennedy, J.L. (2009). Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33, 128–33.
- Nunes, P.M., Wenzel, A., Borges, K.T., Porto, C.R., Caminha, R.M. & de Oliveira, I.R. (2009). Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *Journal of Personality Disorders*, 23, 333–45.
- Oquendo, M.A. & Mann, J.J. (2000) The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatric Clinics of North America*, 23, 11–25.
- Pompili, M., Gibiino, S., Innamorati, M., Serafini, G., Del Casale, A., De Risio, L., Palermo, M., Monteboni, F., De Luca, V., Sher, L., Trattarelli, R., Biondi, M., Duval, F., Serretti, A. & Girardi, P. (2012). Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, 200 (2-3), 389-94.
- Sapolsky, R.M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48, 755–765.
- Silbersweig, D., Clarkin, J., Goldstein, M., Kernberg, O., Tiescher, O., Levy, K.N., Brendel, G., Pan, H., Beutel, M., Pavony, M.T., Epstein, J., Lenzenweger, M.F., Thomas, K.M., Posner, M.I. & Stern, E. (2007). Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1832–1841.
- Schmahl, C.G., Elzinga, B.M., Vermetten, E., Sanislow, C., McGlashan, T.H. & Bremner, J.D. (2003a). Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 54, 142–51.
- Schmahl, C.G., Vermetten, E., Elzinga, B.M., Bremner, J.D. (2004). A positron emission tomography study of memories of childhood abuse in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 55 (7), 759–765.
- Schmahl, C., Berne, K., Krause, A., Kleindienst, N., Valerius, G., Vermetten, E., et al. (2009). Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34 (4), 289-95.
- Stanley, B. & Siever, L.J. (2010). The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *American Journal of Psychiatry*, 167(1), 24-39.
- Torgersen, S., Lygren, S., Oien, P.A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J. et al. (2000). A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 41(6), 416-25.
- Völlm, B., Richardson, P., Stirling, J., Elliott, R., Dolan, M., Chaudhry, I., et al. (2004). Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 14 (1), 39-54.

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite

4. REFERENCIAS

- Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U. & Irle, E. (2009). Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34, 383–88.
- Wingenfeld, K., Spitzer, C., Rullkötter, N. & Löwe, B. (2010). Borderline personality disorder: Hypothalamus pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 154–170.
- Zetzsche, T., Frodl, T., Preuss, U.W., Schmitt, G., Seifert, D., Leinsinger, G., et al. (2006). Amygdala volume and depressive symptoms in patients with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 60 (3), 302-310.

Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite



Universidad de Málaga
Facultad de Psicología

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS DEL TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE

Realizado por: Ana Claudia Alda Heredia

Dirigido por: Araceli Puigcerver Martínez

Curso académico 2014-2015



ANEXO II

SOLICITUD DE LA DEFENSA Y EVALUACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2014/5

Nombre y apellidos del estudiante	Ana Claudia Alda Heredia
DNI	77188830W
Grado en Psicología/Logopedia	Grado en Psicología.
Universidad o institución de destino ¹	
Título del TFG	Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite.
Tutor/a de TFG de la UMA	Araceli Puigcerver Martínez
Tutor colaborador externo ¹	
Cotutor ²	
Departamento	Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento.
Área de conocimiento	Psicobiología.
Idioma utilizado para la defensa	Castellano.
Valoración del tutor ³	Favorable

SOLICITA:

La defensa y evaluación del Trabajo de Fin de Grado que arriba se describe, en la convocatoria de Julio de 2014:

Málaga, a 10 de Junio de 2015

Firma del tutor/a:

ARACELI PUIGCERVER

Firma del estudiante:

¹ Para los alumnos acogidos a programas de movilidad o que desarrollen el TFG en otra institución.

² En casos excepcionales podrá existir la figura de un cotutor, previa autorización de la Comisión del TFG.

³ Favorable o No favorable



ANEXO IV

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2014/5

Nombre y apellidos del estudiante	Ana Claudia Alda Heredia
DNI	77188830W
Universidad o institución de destino ¹	
Título del TFG	Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad límite.
Tutor/a de TFG de la UMA	Araceli Puigcerver Martínez.
Departamento	Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento.
Área de conocimiento	Psicobiología.

DECLARO BAJO JURAMENTO O PROMESA:

Que los documentos presentados son originales e inéditos, no habiéndose utilizado para la evaluación de ninguna otra asignatura del plan de estudios cursado.

Esta declaración se realiza bajo la responsabilidad de quien la suscribe, a los efectos de participar en la Defensa del Trabajo de Fin de Grado.

En Málaga, a 10 de Junio de 2015

Firma del estudiante:

¹ Para los alumnos acogidos a programas de movilidad o que desarrollen el TFG en otra institución.